

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-342168

(P 2 0 0 3 - 3 4 2 1 6 8 A)

(43) 公開日 平成15年12月3日(2003.12.3)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-コ-ド (参考)
A61K 9/107		A61K 9/107	4C076
9/19		9/19	4C086
31/337		31/337	
31/407		31/407	
31/4745		31/4745	

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全8頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-150890(P 2002-150890)	(71) 出願人	597144679 ナノキャリア株式会社 千葉県柏市柏の葉5丁目4番地6
(22) 出願日	平成14年5月24日(2002.5.24)	(72) 発明者	長崎 尚子 茨城県守谷市けやき台3-5-17
		(72) 発明者	中澤 千映子 茨城県北相馬郡藤代町桜が丘2-26-5
		(72) 発明者	佐川 勝彦 千葉県流山市江戸川台西3-31-1 エス テート江戸川台3-206
		(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注射用薬物含有ポリマーミセル製剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 制御された粒径の薬物封入ポリマーミセルを含有する製剤の製造方法の提供

【解決手段】 親-疎水性ブロックコポリマーと水難溶性薬物を揮散性有機溶媒に溶解し、次いで溶媒を除去した後、水と一緒に、30℃以下の温度で攪拌し、水中へ薬物封入ポリマーミセルを溶解する工程を含んでなる、薬物封入ポリマーミセルを含有する製剤の製造方法。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーおよび水難溶性薬物を揮散性の有機溶媒に分散溶解して溶液を形成した後、該有機溶媒を除去し、こうして得られる残存物を水と一緒にし、次いで該残存物が水に均一分散するのに十分な時間、30℃以下の温度で攪拌することを特徴とする制御された粒径の薬物封入ポリマーミセルを含有する製剤の製造方法。

【請求項2】 25℃以下で攪拌する請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 10℃以下で攪拌する請求項1記載の製造方法。

【請求項4】 該残存物が水に均一分散するのに十分な時間攪拌する前もしくは途中または攪拌した後、この水性混合物に糖類およびポリエチレングリコールからなる群より選ばれる助剤を加えて攪拌し、次いで除菌濾過する工程をさらに含んでなる請求項1～3のいずれか的一项に記載の製造方法。

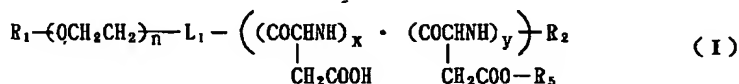
【請求項5】 除菌濾過後、濾液を凍結乾燥する工程をさらに含んでなる請求項4記載の製造方法。

【請求項6】 ブロックコポリマーが、ポリ(エチレングリコール)からなる親水性セグメントと、ポリ(β-

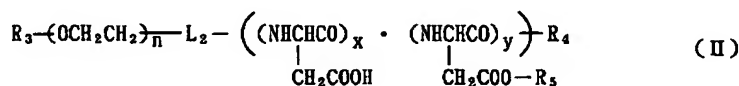
アルキルアスパルテート)、ポリ(β-アルキルアスパルテート-コ-アスパラギン酸)、ポリ(β-アララルキルアスパルテート)、ポリ(β-アララルキルアスパルテート-コ-アスパラギン酸)、ポリ(γ-アルキルグルタメート)、ポリ(γ-アルキルグルタメート-コ-グルタミン酸)、ポリ(γ-アララルキルグルタメート)、ポリ(β-アルキルアスパルタミド)、ポリ(β-アルキルアスパルタミド-コ-アスパラギン酸)、ポリ(β-アララルキルアスパルタミド)、ポリ(β-アララルキルアスパルタミド-コ-アスパラギン酸)、ポリ(γ-アルキルグルタミド)、ポリ(γ-アルキルグルタミド-コ-グルタミン酸)、ポリ(γ-アララルキルグルタミド)、ポリ(γ-アララルキルグルタミド-コ-グルタミン酸)、ポリ(ラクチド)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(ε-カプロラクトン)、ポリ(δ-バレロラクトン)およびポリ(γ-ブチロラクトン)からなる群より選ばれる疎水性セグメントとを含んでなり、かつ、水性媒体中でポリマーミセルを形成しうる請求項1～5のいずれか的一项に記載の製造方法。

【請求項7】 ブロックコポリマーが、下記式(I)または(II)

【化1】



または



〔上記各式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、水素原子または保護されていてもよい官能基が置換したもしくは未置換低級アルキル基を表し、

R<sub>1</sub>は水素原子、飽和もしくは不飽和のC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基を表し、

R<sub>2</sub>は水酸基、飽和もしくは不飽和のC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、脂肪族オキシ基またはアリール-低級アルキルオキシ基を表し、R<sub>3</sub>はベンジル基、アルキルベンジル基またはアリル基を表し、

L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>はそれぞれ独立して連結基を表し、

nは10～2500の整数であり、

xおよびyは、同一もしくは異なり、それらの合計が10～300となる整数であり、そしてx対yが8:2～0:1の範囲内にあり、かつxおよびyは、それぞれランダムに存在する〕で表される請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 L<sub>1</sub>が、-NH-、-O-、-CO-、-CH<sub>2</sub>-、-O-Z-S-Z-、-O-Z-NH-および-O-CO-Z-NH-（ここで、Zは独立してC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン基である）からなる群より選ばれる基を

表し、

L<sub>2</sub>が、-OCO-Z-CO-および-NHCO-Z-CO-、-O-Z-NH-（ここで、ZはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン基である）からなる群より選ばれる基を表す請求項7記載の製造方法。

【請求項9】 水難溶性薬物がパクリタキセル、カンブトテシン、シスプラチン、ダウノルビシン、メトトレキサート、マイトマイシンC、ドセタキセル、ピンクレスチン、アンホテリシンB、ナイスタチン、プロスタグランジン類およびマクロライド系抗生物質からなる群より選ばれる請求項1～8のいずれか的一项に記載の製造方法。

【請求項10】 薬物とブロックコポリマーが、重量比で、1:10～1:1で用いられる請求項1～9のいずれか的一项に記載の製造方法。

【請求項11】 有機溶媒がメチルアルコール、エチルアルコール、アセトン、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、ジエチルエーテルおよびこれらの2種以上の混合液からなる群より選ばれる請求項1～9のいずれか的一项に記載

の製造方法。

【請求項12】 請求項7に記載のブロックコポリマーおよび請求項9に記載の水難溶性薬物を用い、請求項5に記載の製造方法で得ることができる、薬物封入ポリマーミセル、ならびに糖類およびポリエチレングリコールからなる群より選ばれる助剤を含んでなる凍結乾燥製剤。

【請求項13】 糖類がマルトース、トレハロース、キシリトール、グルコース、スクロース、フルクトース、ラクトース、マンニトールおよびデキストリンからなる群より選ばれ、ポリエチレングリコールが分子量約1000～約35000のポリエチレングリコールからなる群より選ばれる請求項12記載の製剤。

【請求項14】 水難溶性薬物が、バクリタキセル、カンプトテシン、イリノテカンおよびドセタキセルからなる群より選ばれる請求項12または13に記載の製剤。

【請求項15】 凍結乾燥製剤を水性液に再溶解した場合に、薬物封入ポリマーミセルの全部が実質的に孔径0.22 $\mu$ mのフィルターを通常しうる請求項12～14のいずれかの一項に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、水難溶性薬物封入ポリマーミセルを含有する製剤の製造方法、および該製造方法で得ることのできる凍結乾燥製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 親水性セグメントおよび疎水性セグメントを有するブロックコポリマーを使用して水難溶性薬物を封入した高分子ミセルの製造方法の典型的なものとしては、例えば、特許第2777530号公報に記載の以下のa)、c)の方法、ならびに特開2001-226294号公報に記載の下記d)の方法が知られている。

a) 攪拌による薬物の封入法

水難溶性薬物を、必要により水混和性の有機溶媒に溶解して、ブロックコポリマー分散水溶液と攪拌混合する。なお、攪拌混合時に加熱することにより薬物の高分子ミセル内への封入を促進できる場合もある。

b) 溶媒揮散法

水難溶性薬物の水非混和性の有機溶媒溶液とブロックコポリマー分散水溶液とを混合し、攪拌しながら有機溶媒を揮散させる。

c) 透析法

水混和性の有機溶媒に水難溶性薬物およびブロックコポリマーを溶解した後、得られる溶液を透析膜を用い緩衝液および／または水に対して透析する。

d) その他

水非混和性の有機溶媒に水難溶性薬物およびブロックコポリマーを溶解し、得られる溶液を水と混合し、攪拌して水中油(O/W)型エマルジョンを形成し、次いで有機溶媒を揮散させる。

【0003】 さらに、該薬物とブロックコポリマーを有機溶媒に溶解し、両者を均一に混合した後溶媒を留去し、次いで固体の均一混合物を60℃または40℃で水に溶解して薬物封入ポリマーミセル溶液を調製する、所謂、固体分散法または溶媒蒸発法とも称されている方法も提案されている(例えば、Park et. al., Biomaterials and Drug Delivery toward New Millennium, 2000, 321-332; Lavasanifar et. al., Journal of Controlled Release 77 (2001) 155-160参照)。これらの方法では、除菌濾過に一般的に用いられる孔径が0.22 $\mu$ mフィルターを通過する薬物封入ポリマーミセルを含有する液が得られている。例えば、後者の刊行物によると、薬物(アンホテリシンB)封入ポリマーミセルが73%の収率で得られ、ミセル溶液をフィルター(0.22 $\mu$ m)で濾過し、凍結乾燥して得られる凍結乾燥物を水で再溶解(reconstitute)し、再度、濾過(0.22 $\mu$ m)したことも記載されている。このような再溶解または再構成液は、注射剤として使用しうる可能性も示唆されている。なお、上記の従来法では有機溶媒として一般的にジクロロメタンが用いられている。しかし、こうして調製される医薬製剤がヒトに直接適用されることを考慮すると、生体に対して毒性の懸念されるジクロロメタン等の使用を避けることが好ましい。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上記の Lavasanifar et. al., の方法によれば、ポリマーミセル内への薬物のかなり高い封入効率が達成できるようである。

【0005】 しかし、一般的には極めて高価な薬物をポリマーミセル内に封入するに際し、所望のポリマーミセルサイズを有し、しかも薬物の封入効率の高い薬物封入ポリマーミセルを提供することは、依然として必要であろう。一般的に、これまでの方法は、生体に毒性があると言われているジクロロメタンを使用している。したがって、本発明の目的は、制御された粒径の薬物封入ポリマーミセルの改善された製造方法またはかかるポリマーミセルを含有する製剤の製造方法を提供すること、ならびに生体に対して毒性の懸念がないかまたは毒性のない溶媒を用いることのできる製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の目的を達成すべく、薬物封入ポリマーミセルの製造方法について多面的に検討してきた。その結果、上述の固体分散法または溶媒蒸発法において、薬物と一定のブロックコポリマーの均一固定混合物を水中に均一分散させるときの温度が30℃を境界とし、それ以下では、所望の粒径、殊に、注射剤としてそのまま使用できるような粒径の薬物封入ポリマーミセルの収率を確実に、かつ、有意に高めうることを見出した。すなわち、上記の方法には、

効率を高める上で、操作温度として約 30℃付近に臨界点が存在することが確認された。

【0007】したがって、本発明によれば、親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーおよび水難溶性薬物を揮散性の有機溶媒に分散溶解して溶液を形成した後、該有機溶媒を除去し、こうして得られる残存物を水と一緒にし、次いで該残存物が水に均一分散するのに十分な時間、30℃以下の温度で撹拌することを特徴とする制御された粒径の薬物封入ポリマーミセルを含有する製剤の製造方法が提供される。

【0008】該製造方法によれば、通常、注射用製剤を調製する際の除菌濾過に用いられる孔径 0.22 μm のフィルターを通過しうる薬物封入ポリマーミセルが 73% を超える薬物封入率で得られる。したがって、本発明に従えば、本発明方法によって製造され、そして 0.22 μm のフィルターを通過させた薬物封入ポリマーミセルの水溶液は、例えばそのまま注射剤として使用できる。他方、この注射剤に利用されなかった薬物、存在するとしたら、0.22 μm のフィルターを通過しなかったもの等は、わずかな量であるため、殆ど回収することなく無視することができるであろう。

【0009】該薬物封入ポリマーミセル含有液を 0.22 μm のフィルターを通過させる前に該水性溶液に、場合により緩衝剤、その他の助剤を添加する態様も、本発明の一つの態様である。かような助剤として、糖類や特定分子量のポリエチレングリコール（薬局法上、マクロゴールと称されてもいる）を用いると、0.22 μm のフィルターを通過する濾液を凍結乾燥すると、相当する凍結乾燥製剤が得られ、このような製剤は水性溶液に再溶解または再構成した場合でも、複数のポリマーミセル相互間での凝集が抑制されるとの、さらなる効果も得られる。薬剤の種類によっては、上記のごとき凝集が避けられない場合がよくあることを考えると、上記の助剤を添加する構成の採用は、極めて重要である。

【0010】本発明によれば、上記の製造方法により得ることができ、上述したように、水性溶液に再構成したとき、ポリマーミセル間で凝集が殆ど生じない凍結乾燥製剤も提供される。

【0011】

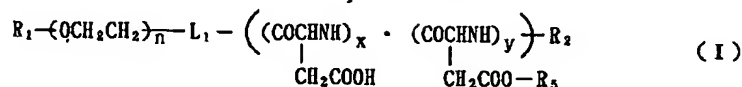
【発明の具体的な態様】本発明で用いることのできる親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーは、水性溶液または媒体中において、水難溶性薬物の共存下で疎水性コア領域と親水性シエル領域をもつポリマーミセルを形成でき、そして本発明の目的に沿うものであれば、いかなるブロックコポリマーをも包含する。限定されるものでないが、このようなブロックコポリマーの親水性セグメントとしては、ポリ（エチレングリコール）〔または、ポリ（エチレンオキシド）とも称される〕、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（サッカライド）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（ビニルアルコール）

等が挙げられる。他方、疎水性セグメントとしては、ポリ（β-アルキルアスパルテート）、ポリ（β-アルキルアスパルテート-コ-アスパラギン酸）、ポリ（β-アララルキルアスパルテート）、ポリ（β-アララルキルアスパルテート-コ-アスパラギン酸）、ポリ（β-アルキルアスパルタミド）、ポリ（β-アルキルアスパルタミド-コ-アスパラギン酸）、ポリ（β-アララルキルアスパルタミド）、ポリ（β-アララルキルアスパルタミド-コ-アスパラギン酸）、ポリ（γ-アルキルグルタメート）、ポリ（γ-アルキルグルタメート-コ-グルタミン酸）、ポリ（γ-アララルキルグルタメート）、ポリ（γ-アララルキルグルタメート-コ-グルタミン酸）、ポリ（γ-アルキルグルタミド）、ポリ（γ-アルキルグルタミド-コ-グルタミン酸）、ポリ（γ-アララルキルグルタミド）、ポリ（γ-アララルキルグルタミド-コ-グルタミン酸）、ポリ（ラクチド）、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリ（ε-カプロラクトン）、ポリ（δ-バレロラクトン）およびポリ（γ-ブチロラクトン）が挙げられる。なお、上記のセグメント中における、アルキルおよびアララルキルは、それぞれ以下の意味を有する。アルキルとしては、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> の直鎖もしくは分岐のアルキルであり、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル等の低級アルキル、さらに炭素数の多い中級アルキル、また、テトラデシル、ヘキサデシル、オクトデシル、ドコサニル等が挙げられる。これらの基は、場合により、1 以上のハロゲン（例えば、フッ素、塩基、臭素）で置換されていてもよく、また、中～高級アルキルにあっては、1 個の水酸基で置換されていてもよい。アララルキルとしては、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、例えばベンジルを挙げることができ、場合によって、ベンゼン環上で 1～3 個のハロゲンまたは低級アルキルによって置換されていてもよい。

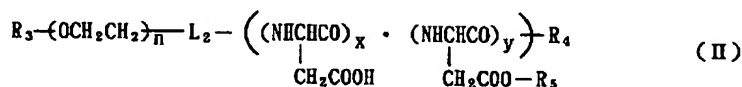
【0012】このようなポリマーセグメントは、それ自体公知の、例えば、ポリ（β-ベンジルアスパルテート）またはポリ（γ-ベンジルグルタメート）のベンジル基を相当するアルコールまたはアミンによるエステルまたはアミド交換することによって得ることができる。疎水性ポリマーセグメントが共重合体として表示されているのは、対応するアルキルもしくはアララルキルエステルもしくはアミドを部分エステル化又は、部分加水分解することにより得られる。部分エステル化の程度は、一般的に、20～80% であることができる。また、アスパラギン酸、グルタミン酸、ラクチドは、いずれかの光学活性型のものであるか、それらの混合物であることができる。

【0013】以上のような親水性セグメントと疎水性セグメントは、水難溶性薬物の共存下の水溶液（または水性媒体）中でポリマーミセルを形成しうるものであれば、それぞれのセグメントの大きさに制限がないが、一

般的には、上記のような親水性セグメントは、その繰り返し単位が30～1000にあり、他方、疎水性セグメントは、その繰り返し単位が10～100にある。なお、本明細書に記載するところの水溶性溶液または水性媒体とは、水そのもの、または緩衝剤溶液または媒体を意味する。



または



【0016】上記各式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、水素原子または保護されていてもよい官能基が置換したもしくは未置換低級アルキル基を表し、R<sub>1</sub>は水素原子、飽和もしくは不飽和のC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>、脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基を表し、R<sub>2</sub>は水酸基、飽和もしくは不飽和のC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>、脂肪族オキシ基またはアリール低級アルキルオキシ基を表し、R<sub>3</sub>はベンジル又はアルキルベンジル、アリルを表し、L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>は、それぞれ独立して連結基を表し、nは10～2500の整数であり、xおよびyは、同一もしくは異なり、それらの合計が10～300となる整数であり、そしてx対yが7:3～1:3の範囲内にあり、かつxおよびyは、それぞれランダムに存在する。保護されていてもよい官能基としては、ヒドロキシル基、アセタール、ケタール、アルデヒド、糖残基等が挙げられる。R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が保護されていてもよい官能基が置換した低級アルキル基を表す場合の親水性セグメントは、例えば、WO96/33233、WO96/32434、WO97/06202に記載の方法に従うことができる。

【0017】連結基は、主として、ブロックコポリマーの製造方法により変化するるので限定されるものではないが、具体的なものとしては、L<sub>1</sub>が-NH-、-O-、-CO-、-CH<sub>2</sub>-、-O-Z-S-Z-および-O-CO-Z-NH-、-O-Z-NH（ここで、Zは独立してC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン基である。）からなる群より選ばれ、L<sub>2</sub>が-O-CO-Z-CO-および-NHCO-Z-CO-、-O-Z-NH（ここで、ZはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン基である。）からなる群より選ばれる基を挙げることができる。

【0018】本発明で利用できる水難溶性薬物には、常温（25℃）において、その溶解度が水1ml当たり0.5mg以下である有機化合物または有機化合物の複合体を意味し、本発明の目的上、何らかの薬理作用を有するものが包含される。このような薬物の代表的なものとしては、バクリタキセルまたはその誘導体（例えば、ドセタキセル）、カンプトテシンまたはその誘導体（例えば、イリノテカン）、シスプラチン、ダウノルビシ

【0014】特に、製造容易であり、本発明で都合よく使用できるブロックコポリマーとしては、下記式（I）および（II）で示すことのできるものを挙げることができる。

【0015】

【化2】

ン、ドキソルピシン、メトトレキサート、マイトマイシンC、ピンクレスチン、アンボテリシンB、ナイスタチン、プロスタグランジン類およびマクロライド系抗生物質が挙げられる。

【0019】本発明方法では、上記のブロックコポリマーと薬物を揮散性の有機溶媒に分散溶解する。分散溶解するとは、溶質たるブロックコポリマーと薬物とを完全に溶解した状態だけでなく、可溶化され、例えば、ポリマーミセルとして分散している状態にすることを意味する。また、本明細書で溶液という場合、上記のような分散状態をも包含することがあることに注意されたい。このような目的で使用するこのできる溶媒としては、生体に対して毒性の懸念される溶媒を使用せずに該目的を達成できるものであれば、いかなる溶媒であってもよいが、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロヘキサン等およびこれらの混合溶媒の常温で揮散性（すなわち、気化する傾向）を有するものを挙げることができる。上記分散溶解は、薬物の特性で加熱することが可能であれば、溶媒の沸点まで加熱してよいが、常温以下、溶媒の凝固点を超える温度で溶質を均質攪拌することにより実施する。

【0020】こうして溶液を形成した後、必要により減圧下で溶媒を蒸発除去する。本発明では、溶媒は必ずしも完全に除去する必要はないが、溶媒除去後の残存物がペースト状ないし固形状を保つようになればよい。しかし、その後得られる薬物封入ポリマーミセル含有水性溶液をそのまま注射剤とする場合には、溶媒は実質的に完全に除去されることが好ましい。

【0021】次に、ペースト状ないしは固形状の残存物を水と一緒にし（残存物に水を加えるか、または水に残存物を加えてもよい）、30℃以下、好ましくは25℃以下、より好ましくは10℃または5℃以下の温度で攪拌する。必要により、超音波をかけてもよい。この攪拌は、ブロックコポリマーと薬物とからなる残存物が、ほぼ完全に均一分散されるのに十分な時間行われる。ポリ

マーの種類および薬物の種類によって均一分散される時間は変動するので限定されないが、一般的に、5時間以上、24時間以内の撹拌時間が好ましいであろう。残存物と水の量比は、1:10~1:300であることができる。

【0022】こうして、水溶液中には、薬物封入ポリマーミセルが形成され、存在する。本発明方法に従えば、薬物封入ポリマーミセルは、ダイナミック光散乱光度計（大塚電子（株）、DLS-7000DH型）で測定したところ、可溶化するときの温度を約30°に設定すると平均粒子径が約140nmであり、孔径0.22μm（220nm）のフィルターを通過する粒子が約73%を超える。なお、可溶化するときの温度を約25℃に設定すると、0.22μmのフィルターを通過するポリマーミセルの割合は一般的に約80%を超え、約10℃に設定すると、0.22μmのフィルターを通過するポリマーミセルの割合は、一般的に約90%を超えることになる。

【0023】0.22μmのフィルターは、通常、注射剤（静脈注射用、動脈注射用、筋肉注射用、腹腔内注射用、等）の調製に際して、使用されることが公知である。上記薬物封入ポリマーミセル水溶液は、0.22μmのフィルターを用いて除菌濾過しても、上述のとおり、極めて高収率で除菌済み薬物封入ポリマーミセル水溶液が得られることになる。すなわち、本発明によれば、注射剤が効率よく提供できる。このような注射剤は、本発明の好適な態様の一つとして、薬物封入ポリマーミセルの安定性を向上させる助剤、各種の糖類および各種のポリエチレングリコール（商品名、マクロゴール）を、除菌濾過前の薬物封入ポリマーミセル水溶液（または水性溶液）に加える工程をさらに含んでなる方法により製造できる。限定されるものではないが、使用できる糖類としては、マルトース、トレハロース、キシリトール、グルコース、スクロース、フルクトース、ラクトース、マンニトールおよびデキストリン等が挙げられ、使用できるポリエチレングリコールとしては、分子量が約1000~約35000であって、例えば、マク

ロゴール1000、1540、4000、6000、20000および35000等が挙げられる。これらの助剤は、上記残存物と水とを一緒にするとき、水に含めていても、あるいは残存物からの薬物封入ポリマーミセルが水中に分散溶解した後に加え、その後、全体を除菌濾過してもよい。こうして、本発明によれば、注射剤中で薬物封入ポリマーミセルを安定化しうる助剤を注射剤に簡易、かつ、安全に加えることができる。

【0024】このような注射剤は簡易、かつ、安全に製造できるだけでなく、それらを凍結乾燥した場合には、乾燥製剤を水または水性溶液を用いて薬物封入ポリマーミセル含有溶液に再溶解または再構成するときでも、ミセル粒子間での凝集がほとんど起こらない注射液が提供できる。このような凍結乾燥製剤は、本発明者らが知る限りでは文献未載であり、新規である。したがって、本発明によれば、該凍結乾燥製剤も提供される。

【0025】凍結乾燥製剤が上記のような作用効果を奏するには、凍結乾燥前の溶液における糖類は、その最終濃度が0.1~15重量%になるように加え、ポリエチレングリコールはその最終濃度が0.5~10重量%になるように加えるのがよい。通常、ブロックコポリマーと糖類またはポリエチレングリコールとの割合は、それぞれ重量で1:1~1:10または1:0.5~1:10である。

【0026】

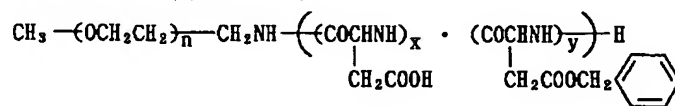
【実施例】以下、水難溶性薬物としてバクリタキセルを用いた場合の例を挙げ、本発明をさらに具体的に説明するが、他の薬剤についても同様な結果が得られることが理解されている。

実施例1~5ならびに比較例1および2

使用したブロックコポリマー：ポリエチレングリコール（分子量12000）50%加水分解ポリアスパラギン酸ベンジルエステル（n=50）（以下、PEG-PBLA12-50P.H. 50%という）

【0027】

【化3】



【0028】n：ポリ（エチレングリコール）の分子量が約12000になるような数

x+y：約50

x/(x+y)=0.5

各バクリタキセル20mgおよび各PEG-PBLA12-50P.H. 50%100mgを、それぞれスクリュ管瓶に秤量し、アセトン2.0mLを加え、撹拌溶解する。次に窒素ガスを吹き付けることによりほとんどのアセトンを除去し更に減圧下で乾燥することによりアセ

トンを完全に除去する。これらにそれぞれ水10mLを加え密栓し、4℃（実施例1）、10℃（実施例2）、20℃（実施例3）、25℃（実施例4）、30℃（実施例5）、40℃（比較例1）および60℃（比較例2）で一昼夜激しく撹拌した後、超音波処理（130W、1秒パルス10分間）をし、一部サンプルをとりダイナミック光散乱光度計（大塚電子（株）、DLS-7000DH型）を使用し粒子径の測定を行った。さらにマクロゴール4000を20mg/mLおよびマルト

ースを40mg/mL濃度になるように添加溶解し、ドライアイスアセトン寒剤で凍結し、凍結乾燥製剤を調製した。

す。

【0030】

【表1】

【0029】超音波処理後の平均粒子径を以下表1に示

例	攪拌温度(℃)	平均粒子径(nm)	220nm 以下の割合(%)*
実施例1	4℃	92.5	94.7 (n=1)
実施例2	10℃	119.8	91.4 (n=2)
実施例3	20℃	139.4	84.8 (n=2)
実施例4	25℃	146.0	80.5 (n=2)
実施例5	30℃	138.5	73.5 (n=2)
比較例1	40℃	165.0	58.9 (n=1)
比較例2	60℃	360.4	10.6 (n=1)

\* DLS結果 G (ls) より算出、n: 試行回数

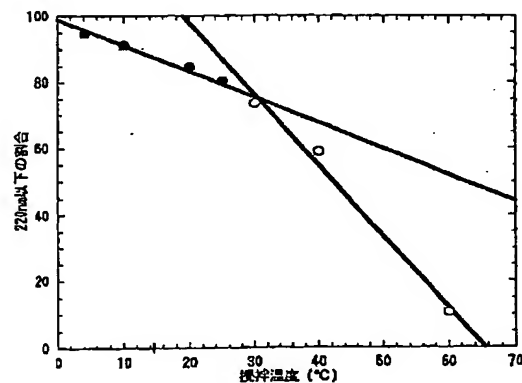
【0031】なお、表1の結果を、攪拌温度を横軸に、平均粒径が220nm以下の薬物封入ポリマーミセルの割合を縦軸にプロットした結果を図1に示す。それぞれの回帰直線は  $y = 98.888 - 0.78135x$   $R = 0.98474$   $y = 140.49 - 2.1421$

x  $R = 0.99397$  であった。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1～5および比較例1、2による220nm以下の粒子が占める割合の変化を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>1</sup>

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 31/519  
31/704  
31/7048  
33/24  
47/34  
A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/519  
31/704  
31/7048  
33/24  
47/34  
A 6 1 P 35/00

Fターム(参考) 4C076 AA22 AA29 BB01 CC27 EE23B  
EE26B FF15 FF16  
4C086 AA01 BA02 CB01 CB09 CB19  
EA10 HA12 MA02 MA05 MA23  
MA44 MA52 NA11 ZB26